

19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 395 606**

21 Número de solicitud: 201131095

51 Int. Cl.:

C07K 5/06 (2006.01)**C07K 5/08** (2006.01)**C07K 2/00** (2006.01)**C07K 1/107** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

29.06.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

13.02.2013

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (100.0%)****Serrano nº 117
28006 Madrid ES**

72 Inventor/es:

**BOTO CASTRO, Alicia;
HERNÁNDEZ GONZÁLEZ, Rosendo;
SAAVEDRA FERNÁNDEZ, Carlos y
ÁLVAREZ GONZÁLEZ, Eleuterio**

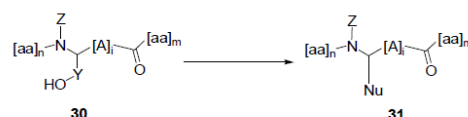
74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel54 Título: **PROCESO QUÍMICO PARA LA MODIFICACIÓN SELECTIVA DE PÉPTIDOS.**

57 Resumen:

Proceso químico para la modificación selectiva de péptidos.

Procedimiento de modificación selectiva de un péptido de fórmula general (30) para obtener un péptido de fórmula general (31) donde $[aa]_n$ representa el extremo N-terminal del péptido con un número variable n de amino ácidos, $[aa]_m$ representa el extremo C-terminal con un número variable m de amino ácidos, y la suma de $m + n$ es un valor entero entre 1 y 50, Y se elige entre $-CH_2-$, $-CH(\text{alquilo})-$ y $C(=O)-$, Z se elige entre hidrógeno o un grupo protector de amina, y $[A]_i$ se elige entre grupos donde A representa CH_2 , un carbono sustituido o un heteroátomo, e i representa un valor entero entre 1 y 10; caracterizado porque dicho procedimiento comprende las etapas de [a] escisión radicalaria oxidativa del péptido de fórmula general (30) y [b] adición de un nucleófilo de carbono al intermedio iminio formado para obtener un péptido de fórmula general (31). Así como los péptidos de fórmula (31) obtenidos por este procedimiento y péptidos derivados de éstos.



DESCRIPCIÓN

Método para producir metionina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a un método para producir metionina utilizando dióxido de carbono que se separa y recupera de un gas de escape de combustión obtenido por combustión con oxígeno puro.

2. Descripción de la Técnica Relacionada

10 Se conoce un método para producir metionina por la reacción de 3-metiltiopropional como material de partida con ácido cianhídrico en presencia de una base, y después la reacción del compuesto resultante con carbonato amónico, y posteriormente la hidrólisis del producto de reacción. En este método, se introduce dióxido de carbono en el líquido de reacción después de la hidrólisis, con lo que se produce una cristalización y puede obtenerse metionina separada como un cristal.

15 El dióxido de carbono a introducir en el líquido de reacción después de la hidrólisis incluye dióxido de carbono que se genera en el proceso de producción de hidrógeno por la reacción de reformado con vapor, y dióxido de carbono que se obtiene por aclarado y purificación de un gas de escape generado en una caldera o similar. También se usa hidrógeno como material de partida para producir metionina y, por lo tanto, generalmente se utiliza la reacción de reformado con vapor ya que de esta manera se genera un gas de reformado que contiene hidrógeno y dióxido de carbono.

20 La relación de cantidades entre hidrógeno y dióxido de carbono para producir metionina es hidrógeno/dióxido de carbono = 1/1 en términos de relación molar. Por otra parte, la relación de cantidades entre hidrógeno y dióxido de carbono generada por la reacción de reformado con vapor es aproximadamente hidrógeno/dióxido de carbono = 3/1 en términos de relación molar. Por consiguiente, suponiendo que como materiales de partida para producir metionina se usan el hidrógeno y el dióxido de carbono contenidos en el gas reformado formado por la reacción de reformado con vapor, sobra hidrógeno, y necesariamente se proporcionan instalaciones para el procesamiento del exceso de hidrógeno.

25 La Publicación de Patente Japonesa no examinada JP-A 2003-81605 describe un método para producir hidrógeno en el que se separa hidrógeno y se purifica a partir de un gas reformado formado sometiendo gas natural licuado a una reacción de reformado con vapor, y se usa un gas de liberación que contiene sustancias combustibles separadas en el proceso de purificación de hidrógeno para la combustión para el calentamiento en la reacción de reformado con vapor. En el método para producir hidrógeno descrito en el documento JP-A 2003-81605, se introduce oxígeno puro u oxígeno de alta concentración, que se separa criogénicamente utilizando el calor de licuefacción del gas natural licuado, como agente oxidante para la combustión del gas de liberación tras el calentamiento para la combustión en la reacción de reformado con vapor, y se separa dióxido de carbono y se recupera a una alta concentración a partir del gas de escape de combustión generado en la combustión. En el método para producir hidrógeno, se obtiene dióxido de carbono en el gas reformado formado por la reacción de reformado con vapor y dióxido de carbono de alta concentración separado y recuperado a partir del gas de escape de combustión.

30 Sin embargo, el documento JP-A 2003-81605 no considera el uso de hidrógeno y dióxido de carbono formado y recuperado en la producción de hidrógeno, como materiales de partida para producir metionina. Por lo tanto, sobra hidrógeno para la producción de metionina cuando se usan hidrógeno y dióxido de carbono a una relación molar de hidrógeno/dióxido de carbono = 1/1, y necesariamente aún se proporcionan instalaciones para el procesamiento del exceso de hidrógeno.

SUMARIO DE LA INVENCION

35 Por lo tanto, un objeto de la invención es proporcionar un método para producir metionina utilizando hidrógeno y dióxido de carbono que se forma y recupera en la producción de hidrógeno, siendo capaz el método de reducir la cantidad de hidrógeno excesivo.

La invención proporciona un método para producir metionina, que comprende:

una etapa de hidantoína para obtener 5-(β-metilmercaptoetil)hidantoína usando sulfuro de hidrógeno obtenido mediante la reacción de hidrógeno y azufre;

una etapa de hidrólisis para hidrolizar 5-(β-metilmercaptoetil)hidantoína;

50 una etapa de cristalización para cristalizar con dióxido de carbono introducido en una solución de reacción después de la hidrólisis, para obtener metionina; y

una etapa de suministro de material de partida para suministrar hidrógeno y dióxido de carbono que se forman

y recuperan a partir de un aparato de producción de hidrógeno, en el que se forma un gas reformado sometiendo un hidrocarburo calentado con un horno de calentamiento y vapor a una reacción de reformado con vapor con calentamiento por combustión, como hidrógeno para uso en la etapa de hidantoína y dióxido de carbono para uso en la etapa de cristalización,

5 en la etapa de suministro del material de partida,

suministrándose el hidrógeno que se separa y recupera del gas reformado formado en el aparato de producción de hidrógeno, para uso en la etapa de hidantoína,

suministrándose el dióxido de carbono que se separa y recupera del gas reformado formado en el aparato de producción de hidrógeno, para uso en la etapa de cristalización como dióxido de carbono del material principal, y

10 suministrándose el dióxido de carbono que se separa y recupera de un gas de escape de combustión generado en la combustión en el horno de calentamiento para calentar el hidrocarburo, y el dióxido de carbono que se separa y recupera de un gas de escape de combustión generado en la combustión para el calentamiento en la reacción de reformado con vapor con oxígeno obtenido por separación criogénica de aire introducido como agente oxidante, para uso en la etapa de cristalización como dióxido de carbono del material auxiliar.

15 De acuerdo con la invención, el método para producir metionina comprende: una etapa de hidantoína para obtener 5-(β -metilmercaptoetil)hidantoína usando sulfuro de hidrógeno obtenido mediante la reacción de hidrógeno y azufre; una etapa de hidrólisis para hidrolizar 5-(β -metilmercaptoetil)hidantoína; una etapa de cristalización para cristalizar con el dióxido de carbono introducido en una solución de reacción después de la hidrólisis, para obtener metionina; y una etapa de suministro de material de partida.

20 En la etapa de suministro de material de partida, se suministra hidrógeno que se separa y recupera del gas reformado formado en el aparato de producción de hidrógeno para uso en la etapa de hidantoína. En la etapa de suministro del material de partida, además, se suministra dióxido de carbono que se separa y recupera del gas reformado formado en el aparato de producción de hidrógeno para uso en la etapa de cristalización como dióxido de carbono del material principal, y se suministran dióxido de carbono que se separa de un gas de escape de combustión generado en la combustión en el horno de calentamiento para calentar el hidrocarburo, y dióxido de carbono que se separa de un gas de escape de combustión generado en la combustión para calentamiento en la reacción de reformado con vapor con oxígeno puro u oxígeno de alta concentración obtenido por separación criogénica de aire introducido como agente oxidante (combustión con oxígeno puro), para uso en la etapa de cristalización como dióxido de carbono del material auxiliar.

30 Además, en el método para producir metionina de la invención, es preferible que la combustión en el horno de calentamiento para calentar el hidrocarburo en el aparato de producción de hidrógeno sea combustión con oxígeno obtenido por separación criogénica de aire introducido como agente oxidante.

35 Además, en el método para producir metionina de la invención, la combustión en el horno de calentamiento para calentar el hidrocarburo en el aparato de producción de hidrógeno preferiblemente es combustión con oxígeno puro u oxígeno de alta concentración, obtenido por separación criogénica de aire introducido como agente oxidante (combustión con oxígeno puro).

Además, en el método para producir metionina de la invención, es preferible que se genere vapor para uso en la reacción de reformado con vapor, utilizando energía calorífica del gas reformado de la reacción de reformado con vapor en el aparato de producción de hidrógeno.

40 De acuerdo con la invención, en el método para producir metionina, la metionina se produce utilizando hidrógeno y dióxido de carbono obtenidos del aparato de producción de hidrógeno a una relación molar de hidrógeno/dióxido de carbono = 1/1, constituidos por hidrógeno y dióxido de carbono que se separan y recuperan del gas reformado formado por la reacción de reformado con vapor (dióxido de carbono del material principal) y dióxido de carbono de alta concentración que se separa y recupera del gas de escape de combustión por la combustión con hidrógeno puro (dióxido de carbono del material auxiliar) y, por lo tanto, puede reducirse la cantidad de hidrógeno excesivo.

45 De acuerdo con la invención, en el método para producir metionina, se genera vapor para uso en la reacción de reformado con vapor utilizando energía calorífica del gas reformado de la reacción de reformado con vapor. Por consiguiente, en caso de obtener hidrógeno y dióxido de carbono a una relación molar de hidrógeno/dióxido de carbono = 1/1 en el aparato de producción de hidrógeno, la energía calorífica sobrante de la cantidad que es necesaria para la reacción de reformado con vapor puede recuperarse como vapor.

50

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Otros objetos, características y ventajas adicionales de la invención serán más evidentes tras la siguiente descripción detallada considerada haciendo referencia a los dibujos, en los que:

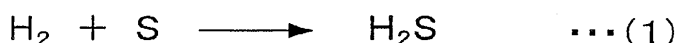
La Fig. 1 es un diagrama que muestra una configuración de un aparato de producción de hidrógeno que genera dióxido de carbono e hidrógeno, usado en un método para producir metionina de acuerdo con una realización de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

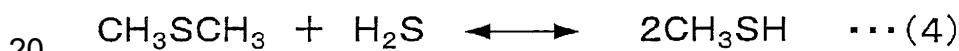
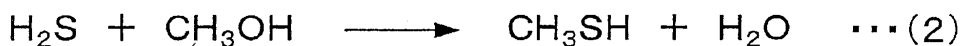
5 Haciendo referencia ahora a los dibujos, a continuación se describen realizaciones preferidas de la invención.

Un método para producir metionina de la invención es un método para producir metionina utilizando hidrógeno y dióxido de carbono que se forman y recuperan en la producción de hidrógeno, y el método comprende una etapa de hidantoína, una etapa de hidrólisis y una etapa de cristalización. La etapa de hidantoína incluye una etapa de formación de sulfuro de hidrógeno, una etapa de formación de metilmercaptano, una etapa de formación de acroleína, una etapa de formación de metiltiopropional, una etapa de formación de cianhidrina y una etapa de formación de hidantoína.

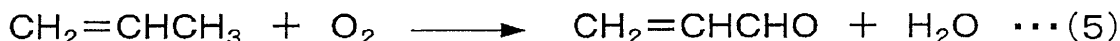
En la etapa de formación de sulfuro de hidrógeno, se obtiene sulfuro de hidrógeno (H_2S) por reacción de hidrógeno (H_2) y azufre (S) como se muestra en la siguiente ecuación (1). El hidrógeno se usa en la etapa de formación de sulfuro de hidrógeno.



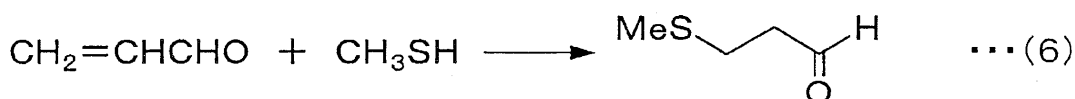
15 En la etapa de formación de metilmercaptano, se obtiene metilmercaptano (CH_3SH) por las reacciones mostradas en las siguientes ecuaciones (2), (3) y (4). En las ecuaciones (2), (3) y (4), CH_3OH representa metanol y CH_3SCH_3 representa dimetilsulfuro.



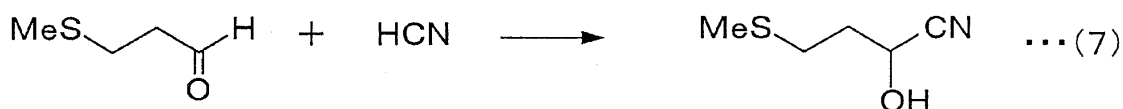
En la etapa de formación de acroleína, se obtiene acroleína ($\text{CH}_2=\text{CHCHO}$) por reacción de propileno ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_3$) y oxígeno (O_2) como se muestra en la siguiente ecuación (5).



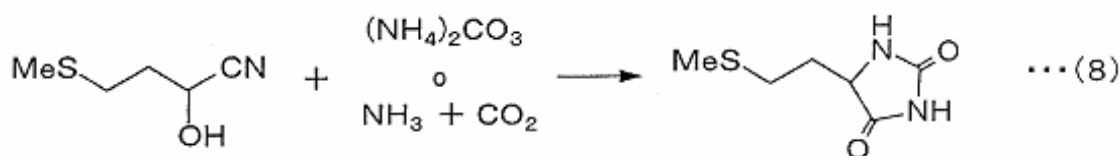
25 En la etapa de formación de metiltiopropional, se obtiene 3-metiltiopropional mediante la reacción de acroleína y metilmercaptano como se muestra en la siguiente ecuación (6).



En la etapa de formación de cianhidrina, se obtiene 2-hidroxi-4-metiltiobutanonitrilo por reacción de 3-metiltiopropional y ácido cianhídrico (HCN) como se muestra en la siguiente ecuación (7).

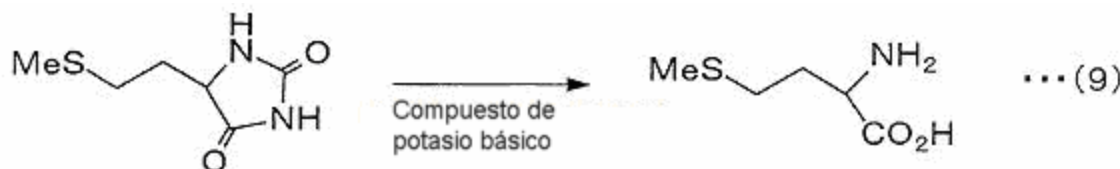


30 En la etapa de formación de hidantoína, se obtiene 5-(β -metilmercaptoetil)hidantoína por reacción de 2-hidroxi-4-metiltiobutanonitrilo y carbonato amónico como se muestra en la siguiente ecuación (8). En la etapa de formación de hidantoína, puede usarse carbonato amónico tal cual o puede usarse en forma de una solución acuosa de carbonato amónico. Además, puede prepararse carbonato amónico a partir de gas dióxido de carbono y amoniaco en el sistema de reacción o en el disolvente, o como alternativa, puede usarse carbonato amónico preparado a partir de bicarbonato amónico e hidróxido potásico.



En la etapa de hidrólisis, se hidroliza 5-(β-metilmercaptoetil)hidantoína en presencia de un compuesto de potasio básico, obteniéndose de esta manera metionina, como se muestra en la siguiente ecuación (9).

5 Los ejemplos del compuesto potásico básico incluyen hidróxido potásico, carbonato potásico e hidrógeno carbonato potásico, de los que pueden usarse dos o más tipos dependiendo de la necesidad. La reacción de hidrólisis puede realizarse en agua, y la metionina está presente en forma de una sal de potasio en la solución de reacción de hidrólisis resultante.



10 En la etapa de cristalización, se realiza una cristalización con el dióxido de carbono introducido en la solución de reacción, para recoger la metionina presente en forma de una sal de potasio en la solución de reacción de hidrólisis, y la suspensión resultante se separa en un producto depositado y un agua madre por filtración, decantación o similar, obteniéndose de esta manera metionina en forma de cristales. La solución de reacción absorbe dióxido de carbono mediante la introducción de dióxido de carbono, y se deposita metionina libre procedente de la sal de potasio de metionina. El dióxido de carbono se usa en la etapa de cristalización.

15 La metionina separada de esta manera puede someterse a aclarado, ajuste de pH y similar cuando sea necesario, y después secarse para proporcionar un producto.

En el método para producir metionina de acuerdo con la realización, la metionina se produce utilizando hidrógeno y dióxido de carbono formado y recuperado en la producción de hidrógeno.

20 La Fig. 1 es un diagrama que muestra una configuración de un aparato de producción de hidrógeno 20 que genera dióxido de carbono e hidrógeno, usado en el método para producir metionina de acuerdo con la realización de la invención. El aparato de producción de hidrógeno 20 produce hidrógeno realizando una reacción de reformado con vapor con un hidrocarburo y vapor como materiales de partida. En el método para producir metionina de acuerdo con la realización, la etapa de suministro del material de partida se realiza con el aparato 20 de producción de hidrógeno.

25 Los ejemplos del hidrocarburo incluyen gas natural que contiene metano como componente principal, gas de petróleo licuado (LPG), gas natural licuado (LNG) y nafta, y en la realización, se usa LPG. El hidrocarburo preferiblemente tiene una baja concentración de azufre para reducir la contaminación en la etapa de cristalización.

30 El aparato de producción de hidrógeno 20 comprende una sección 10 de separación criogénica de aire, una sección de calentamiento de hidrocarburo 11 que comprende un dispositivo de calentamiento de hidrocarburo 111 y un horno de calentamiento de hidrocarburo 112, una sección de hidrogenación y desulfurización 12, una sección de reformado con vapor 13 que comprende un reactor de reformado 131 y un horno de calentamiento de reacción de reformado 132, una sección de modificación de monóxido de carbono 14, una sección de separación de dióxido de carbono 15, una sección de purificación 16 y una sección de separación de gas de escape 17.

35 La sección de separación criogénica de aire 10 somete el aire como material de partida a una separación criogénica para formar oxígeno puro u oxígeno de alta concentración. El oxígeno que se obtiene por la separación criogénica de aire (que puede denominarse en lo sucesivo "oxígeno de separación criogénica de aire") se suministra al horno de calentamiento de hidrocarburo 112 de la sección de calentamiento de hidrocarburo 11 y el horno de calentamiento de la reacción de reformado 132 de la sección de reformado con vapor 13, y se usa como agente oxidante para la combustión para el calentamiento.

40 La sección de calentamiento de hidrocarburo 11 comprende el dispositivo de calentamiento de hidrocarburo 111 y el horno de calentamiento de hidrocarburo 112, y calienta LPG como material de partida de la reacción de reformado con vapor (que puede denominarse en lo sucesivo "material de reacción LPG"). El material de reacción LPG se suministra al dispositivo de calentamiento de hidrocarburo 111, y el material de reacción LPG suministrado de esta manera se calienta, por ejemplo, a 620 °C con energía térmica de combustión en el horno de calentamiento de hidrocarburo 112. El material de reacción LPG calentado de esta manera se suministra a la sección de hidrogenación y desulfurización 12.

5 El LPG como combustible de combustión (que puede denominarse en lo sucesivo “combustible de combustión LPG”), el oxígeno de la separación criogénica de aire como agente oxidante procedente de la sección de separación criogénica de aire 10, y el dióxido de carbono como diluyente procedente de la sección de separación de gas de escape 17 (que puede denominarse en lo sucesivo “dióxido de carbono reciclado”) se suministran al horno de calentamiento de hidrocarburo 112. En el horno de calentamiento de hidrocarburo 112, por ejemplo, el combustible de combustión LPG se suministra a 67,4 Kg/h (1,16 kmol/h), el oxígeno de separación criogénica de aire se suministra a 180 Nm³/h, y el dióxido de carbono reciclado (temperatura 225 °C) se suministra a 635 Nm³/h, realizándose de esta manera la combustión con el oxígeno de la separación criogénica de aire introducido como agente oxidante (combustión con oxígeno puro). Se genera un gas de escape de combustión por la combustión con oxígeno puro, y se genera dióxido de carbono a 4,6 kmol/h (104 Nm³/h) como componente del gas de escape de combustión. El gas de escape de combustión generado a partir del horno de calentamiento de hidrocarburo 112 se suministra a la sección de separación de gas de escape 17.

15 La sección de hidrogenación y desulfurización 12 somete el material de reacción LPG, que se ha calentado en la sección de calentamiento de hidrocarburo 11, a hidrogenación y desulfurización. El material de reacción LPG que se ha sometido a hidrogenación y desulfurización se suministra al reactor de reformado 131 de la sección de reformado con vapor 13.

20 La sección de reformado con vapor 13 comprende el reactor de reformado 131 y el horno de calentamiento de reacción de reformado 132, y realiza la reacción de reformado con vapor. El reactor de reformado 131 realiza una reacción de reformado con vapor con el material de reacción LPG suministrado desde la sección de hidrogenación y desulfurización 12 y vapor como materiales de partida. La reacción de reformado con vapor realizada en el reactor de reformado 131 se realiza en presencia de un catalizador de reformado tal como la serie del Ni (níquel) o la serie del Ru (Rutenio), en el horno de calentamiento de la reacción de reformado 132 a una alta temperatura de 500 °C a 1000 °C, preferiblemente de 800 °C a 1000 °C (que es 850 °C en la realización), bajo una elevada presión de aproximadamente 0,5 MPa a 3,5 MPa. Cuando la temperatura en la reacción de reformado con vapor supera los 1000 °C, se forma desfavorablemente un hidrocarburo aromático en las proximidades de la pared del reactor de reformado 131.

25 En el reactor de reformado 131, la reacción de reformado con vapor realizada genera un gas reformado que contiene hidrógeno, monóxido de carbono y dióxido de carbono como gases generados, y el hidrocarburo y vapor como gases que no han reaccionado. El gas reformado en el reactor de reformado 131 se suministra a la sección de modificación de monóxido de carbono 14.

30 En el reactor de reformado 131, por ejemplo, el material de reacción LPG se suministra 58,5 kmol/h, realizándose de esta manera la reacción de reformado con vapor. La reacción de reformado con vapor genera un gas reformado, y como componentes de gas reformado, se genera hidrógeno a 760,5 kmol/h, y se genera dióxido de carbono a 234,0 kmol/h.

35 Además, en el método para producir metionina de acuerdo con la realización, se genera vapor para uso en la reacción de reformado con vapor utilizando energía térmica del gas reformado de la reacción de reformado con vapor en el reactor de reformado 131. Por consiguiente, en caso de obtener hidrógeno y dióxido de carbono a una relación molar de hidrógeno/dióxido de carbono = 1/1 en el aparato de producción de hidrógeno 20, puede recuperarse como vapor la energía térmica sobrante con respecto a la cantidad que se necesita para la reacción de reformado con vapor.

40 El combustible de combustión LPG, el oxígeno de la separación criogénica de aire como agente oxidante procedente de la sección de separación criogénica de aire 10, el dióxido de carbono reciclado como diluyente de la sección de separación del gas de escape 17, y un gas de liberación (que contiene hidrógeno, metano, monóxido de carbono, dióxido de carbono y similares) de la sección de purificación 16 se suministran al horno de calentamiento de la reacción de reformado 132. En el horno de calentamiento de la reacción de reformado 132, por ejemplo, el combustible de combustión LPG se suministra a 4123 Kg/h (70,93 kmol/h), el oxígeno de la separación criogénica de aire se suministra a 12252 Nm³/h, el dióxido de carbono reciclado (temperatura: 225 °C) se suministran a 113560 Nm³/h, y el gas de liberación se suministra a 3700 Nm³/h, realizándose de esta manera la combustión con el oxígeno de la separación criogénica de aire introducido como agente oxidante (combustión con oxígeno puro). Se genera un gas de escape de combustión por la combustión con oxígeno puro, y se genera dióxido de carbono 356,4 kmol/h (7983 Nm³/h) como componente del gas de escape de combustión. El gas de escape de combustión generado a partir del horno de calentamiento de la reacción de reformado 132 se suministra a la sección de separación del gas de escape 17.

50 La sección de modificación de monóxido de carbono 14 convierte el monóxido de carbono contenido en el gas reformado suministrado desde el reactor de reformado 131 en dióxido de carbono. La sección de modificación de monóxido de carbono 14 comprende una sección de modificación de alta temperatura y una sección de modificación de baja temperatura. En la sección de modificación de alta temperatura, la reacción de conversión se realiza en presencia de un catalizador de óxido de hierro-cromo para reducir la concentración de monóxido de carbono en el gas reformado, y en la sección de modificación de baja temperatura, la reacción de conversión se realiza en presencia de un catalizador de óxido de cobre-cinc para reducir adicionalmente la concentración de monóxido de carbono en el gas reformado. Entre la sección de modificación de alta temperatura y la sección de modificación de baja temperatura se dispone un intercambiador de calor que realiza el intercambio de calor. El gas reformado descargado de la sección de modificación de monóxido de carbono 14 se suministra a la sección de separación de dióxido de carbono 15.

La sección de separación de dióxido de carbono 15 separa y recupera dióxido de carbono del gas reformado suministrado desde la sección de modificación de monóxido de carbono 14. El dióxido de carbono separado de esta manera y recuperado por la sección de separación de dióxido de carbono 15 se suministra a la solución de reacción de hidrólisis, como dióxido de carbono del material principal para uso en la etapa de cristalización.

El gas reformado se genera por la reacción de reformado con vapor en el reactor de reformado 131, y se genera dióxido de carbono como componente del gas reformado a 234,0 kmol/h, como se ha descrito anteriormente. La sección de separación de dióxido de carbono 15 separa y recupera dióxido de carbono del gas reformado. Específicamente, la sección de separación de dióxido de carbono 15 separa y recupera el dióxido de carbono a 171,3 kmol/h (3837 Nm³/h) a partir del gas reformado. El gas reformado descargado de la sección de separación de dióxido de carbono 15 se suministra a la sección de purificación 16.

La sección de purificación 16 separa y recupera hidrógeno del gas de reformado suministrado desde la sección de separación de dióxido de carbono 15. El hidrógeno separado de esta manera y recuperado por la sección de purificación 16 se suministra como hidrógeno para uso en la etapa de formación de sulfuro de hidrógeno de la etapa de hidantoína.

La sección de purificación 16 puede tener una estructura en la que se separa hidrógeno con un adsorbente por adsorción por oscilación de presión o adsorción por oscilación de temperatura, o una estructura que usa una membrana de separación de hidrógeno que transmite selectivamente sólo hidrógeno. La sección de purificación 16 en la realización tiene una estructura en la que el hidrógeno se separa por adsorción por oscilación de presión (PSA). El gas reformado se genera por la reacción de reformado con vapor en el reactor de reformado 131, y se genera hidrógeno como componente del gas reformado a 760,5 kmol/h, como se ha descrito anteriormente. La sección de purificación 16 separa y recupera hidrógeno del gas reformado. Específicamente, la sección de purificación 16 separa y recupera hidrógeno a 532,3 kmol/h (11924 Nm³/h) a partir del gas reformado.

La sección de separación del gas de escape 17 separa y recupera dióxido de carbono del gas de escape de combustión generado por la combustión con oxígeno puro, que se suministra desde el horno de calentamiento de hidrocarburo 112 y el horno de calentamiento de reacción de reformado 132. El dióxido de carbono separado de esta manera y recuperado por la sección de separación del gas de escape 17 se suministra a la solución de reacción de hidrólisis, como dióxido de carbono del material auxiliar para uso en la etapa de cristalización.

El gas de escape de combustión se genera por la combustión con oxígeno puro en el horno de calentamiento de hidrocarburo 112, y se genera dióxido de carbono a 4,6 kmol/h (104 Nm³/h) como un componente del gas de escape de combustión, como se ha descrito anteriormente. El gas de escape de combustión se genera por la combustión con oxígeno puro en el horno de calentamiento de reacción de reformado 132, y se genera dióxido de carbono a 356,4 kmol/h (7983 Nm³/h) como componente del gas de escape de combustión, como se ha descrito anteriormente. La sección de separación del gas de escape 17 separa y recupera dióxido de carbono del gas de escape de combustión generado por la combustión con oxígeno puro en el horno de calentamiento de hidrocarburo 112 y el horno de calentamiento de reacción de reformado 132. Específicamente, la sección de separación del gas de escape 17 separa y recupera dióxido de carbono a 361,0 kmol/h (8087 Nm³/h) del gas de escape de combustión en el horno de calentamiento de hidrocarburo 112 y el horno de calentamiento de reacción de reformado 132.

En el aparato de producción de hidrógeno 20 que tiene la estructura mencionada anteriormente, la cantidad de suministro del material de partida LPG de la reacción para uso en la reacción de reformado con vapor en el reactor de reformado 131, y la cantidad de suministro del combustible de combustión LPG, el oxígeno de separación criogénica del aire, el dióxido de carbono reciclado y el gas de liberación para uso en la combustión con oxígeno puro en el horno de calentamiento de hidrocarburo 112 y el horno de calentamiento de reacción de reformado 132 se controlan de tal manera que la cantidad de hidrógeno recuperado en la sección de purificación 16 (532,3 kmol/h) y la cantidad total de dióxido de carbono recuperado en la sección de separación de dióxido de carbono 15 y la sección de separación de gas de escape 17 (171,3 + 361,0 = 532,3 kmol/h) tengan una relación molar de hidrógeno/dióxido de carbono = 1/1.

En la etapa de cristalización del método para producir metionina de acuerdo con la realización, como dióxido de carbono introducido en la solución de reacción de hidrólisis, se usa dióxido de carbono que se separa en la sección de separación de dióxido de carbono 15 del gas reformado formado por la reacción de reformado con vapor en la sección de reformado con vapor 13 (dióxido de carbono del material principal), y dióxido de carbono que se separa en la sección de separación del gas de escape 17 del gas de escape de combustión generado por la combustión con oxígeno puro con el oxígeno de la separación criogénica de aire obtenido en la sección de separación criogénica de aire 10 introducido como agente oxidante en el horno de calentamiento de hidrocarburo 112 y el horno de calentamiento de reacción de reformado 132 (dióxido de carbono del material auxiliar).

En el método para producir metionina de acuerdo con la realización, se produce metionina utilizando hidrógeno y dióxido de carbono obtenido a partir del aparato de producción de hidrógeno 20 a una relación molar de hidrógeno/dióxido de carbono = 1/1, constituidos por hidrógeno y dióxido de carbono que se forman por la reacción de reformado con vapor (dióxido de carbono del material principal) y dióxido de carbono de alta concentración que se separa y recupera a partir del gas de escape de combustión por la combustión con hidrógeno puro (dióxido de carbono del material auxiliar), y por lo tanto, puede reducirse la cantidad de hidrógeno en exceso.

5

La invención puede realizarse de otra forma específica sin apartarse del espíritu o características esenciales de la misma. Las presentes realizaciones, por lo tanto, deben considerarse en todos los sentidos ilustrativas y no restrictivas, indicándose el alcance de la invención por las reivindicaciones adjuntas en lugar de por la descripción anterior y, por lo tanto, se deben incluir en el presente documento todos los cambios dentro del significado e intervalo de equivalencias de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir metionina, que comprende:

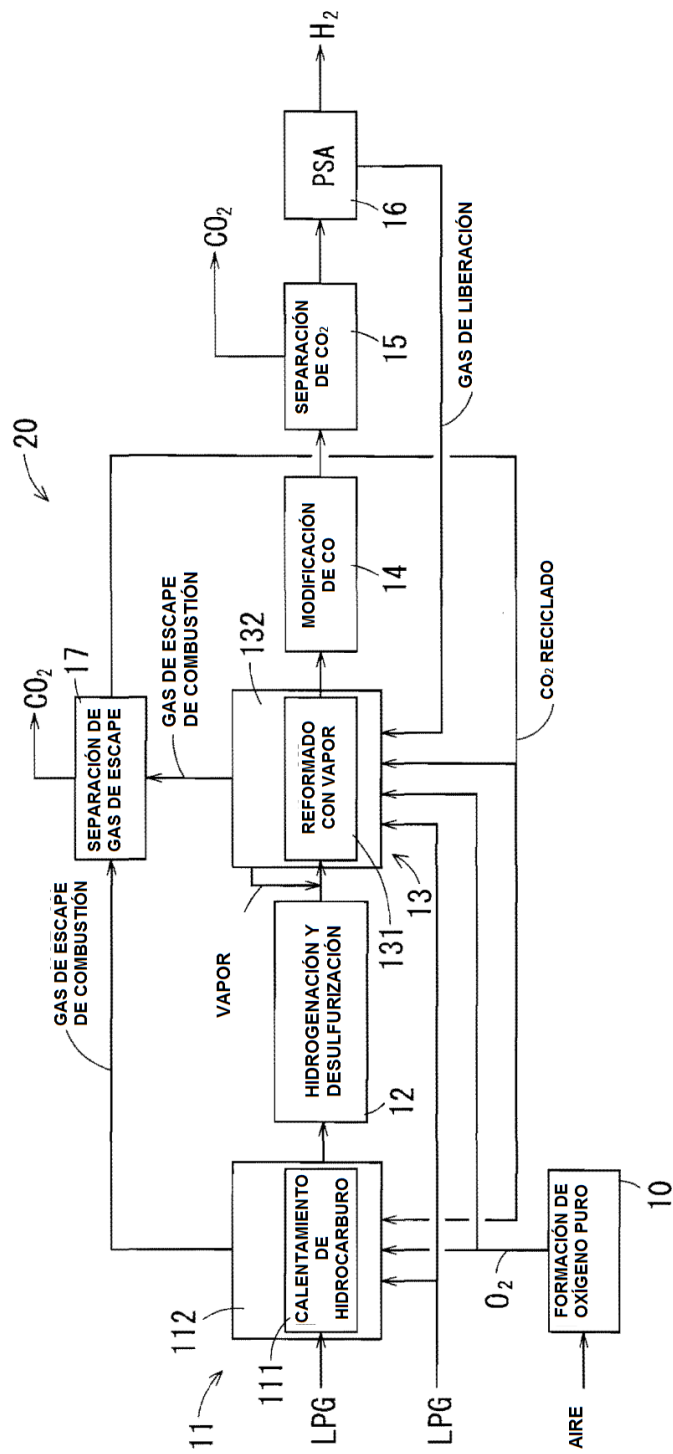
una etapa de hidantoína para obtener 5-(β-metilmercaptoetil)hidantoína usando sulfuro de hidrógeno obtenido mediante la reacción de hidrógeno y azufre;
- 5 una etapa de hidrólisis para hidrolizar 5-(β-metilmercaptoetil)hidantoína

una etapa de cristalización para cristalizar con el dióxido de carbono introducido en una solución de reacción después de la hidrólisis, para obtener metionina;
- 10 una etapa de suministro de material de partida para suministrar hidrógeno y dióxido de carbono que se forman y recuperan a partir de un aparato de producción de hidrógeno, en el que se forma un gas reformado sometiendo un hidrocarburo calentado con un horno de calentamiento y vapor a una reacción de reformado con vapor con calentamiento por combustión, como hidrógeno para uso en la etapa de hidantoína y dióxido de carbono para uso en la etapa de cristalización,

en la etapa de suministro del material de partida,
- 15 suministrándose hidrógeno que se separa y recupera a partir del gas reformado formado en el aparato de producción de hidrógeno para uso en la etapa de hidantoína,

suministrándose dióxido de carbono que se separa y recupera a partir del gas reformado formado en el aparato de producción de hidrógeno para uso en la etapa de cristalización como dióxido de carbono del material principal, y
- 20 suministrándose dióxido de carbono que se separa y recupera a partir del gas de escape de combustión generado en la combustión en el horno de calentamiento para calentar el hidrocarburo, y dióxido de carbono que se separa y recupera de un gas de escape de combustión generado en la combustión para el calentamiento en la reacción de reformado con vapor con oxígeno obtenido por separación criogénica de aire introducido como agente oxidante, para uso en la etapa de cristalización como dióxido de carbono del material auxiliar.
- 25 2. El método para producir metionina de la reivindicación 1, en el que la combustión en el horno de calentamiento para calentar el hidrocarburo en el aparato que produce hidrógeno es combustión con oxígeno obtenido por separación criogénica de aire introducido como agente oxidante.
3. El método para producir metionina de la reivindicación 1 ó 2, en el que el vapor para uso en la reacción de reformado con vapor se genera utilizando energía térmica del gas reformado de la reacción de reformado con vapor en el aparato de producción de hidrógeno.

FIG. 1





21 N.º solicitud: 201131095

22 Fecha de presentación de la solicitud: 29.06.2011

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 20090203582 A1 (VON NUSSBAUM, F. et al.) 13.08.2009, párrafo [0010]; páginas 6-8, fórmulas generales (III)-(VII); párrafos [0014]-[0058]; ejemplo 2A, párrafo [0451]; ejemplo 3A; párrafo [0453]; ejemplos 7A,8A,9ª,10A, párrafos [0479],[0487],[0493],[0500]; ejemplo 33A, párrafo [0623].	17-20,23-27
X	US 20040063640 A1 (BURG, D. & MULDER, G.J.) 01.04.2004, párrafo [0001]; párrafos [0010]-[0017], fórmula general; párrafo [0098], tabla 4; párrafo [0079].	17-20,23-27
X	JIANG; W. et al. "Total synthesis of the Ramoplanin A2 and Ramoplanose Aglycon". Journal of the American Chemical Society 2003, Volumen 125, páginas 1877-1887. [Disponible en línea el 23.01.2003]. Ver página 1877, resumen; página 1880, esquema 1; página 1881, esquemas 3 y 4.	17-20,23-27
X	PEARSON, A. J. & SH IN, H. "Synthesis of a 1 4-Membered Cyclic Peptide Model of the CFG Rings of Ristocetin A and Observations on A tropdiastereoisomerism". Journal of Organic Chemistry 1994, Volumen 59, páginas 2314-2323. Ver página 2316, compuestos 10 y 16.	17-20,23-27
X	BOGER, D.L. et al. "Total Synthesis of the Vancomycin Aglycon". Journal of the American Chemical Society 1999, Volumen 121, páginas 10004-10011. [Disponible en línea el 15.10.1999]. Ver 10006, esquema 2, compuesto 9.	17-20,23-27
A	RAMAPANICKER, R. et al. "An improved procedure for the synthesis of dehydroamino acids and dehydropeptides from the carbamate derivatives of serine and threonine using tetrabutylammonium fluoride". Journal of Peptide Science 2010, Volumen 16, páginas 123-125. [Disponible en línea el 28.01.2010]. Ver página 124, esquema 1	1-16

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
16.10.2012

Examinador
G. Esteban García

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07K5/06 (2006.01)**C07K5/08** (2006.01)**C07K2/00** (2006.01)**C07K1/107** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, WPI, TXTE, REGISTRY, HCAPLUS, BIOSIS, XPESP, NPL, EMBASE, GOOGLE SCHOLAR

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 16.10.2012

Declaración**Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)**

Reivindicaciones 1-16,21,22
Reivindicaciones 17-20,23-27

SI
NO

Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)

Reivindicaciones 1-16,21,22
Reivindicaciones 17-20,23-27

SI
NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 20090203582 A1	13.08.2009
D02	US 20040063640 A1	01.04.2004
D03	JIANG; W. et al. Journal of the American Chemical Society 2003, Vol. 125, pp. 1877-1887.	23.01.2003

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es un procedimiento de modificación selectiva de un péptido de fórmula general (30) para obtener un péptido de fórmula general (31) que comprende la **escisión radicalaria oxidativa** del péptido inicial y la **adición de un nucleófilo de carbono** al intermedio imino formado; un péptido de fórmula general (31); y la utilización del mismo para la obtención de un péptido de mayor tamaño, de un depsipéptido o de un conjugado.

El documento D01 se refiere a amidas nonapeptídicas cíclicas con actividad antibacteriana (ver párrafo [0010]) que se obtienen a partir de diversos intermedios peptídicos de distintos tamaños que poseen nucleófilos carbonados (alquílicos, arílicos, heterocíclicos) como cadenas laterales de los distintos aminoácidos que los componen (ver páginas 6-8, fórmulas generales (III)-(VII); párrafos [0014]-[0058]). El documento divulga una serie de compuestos concretos, entre los que se encuentran, por ejemplo, la octahidrolisobactina, que presenta un grupo ciclohexilmetilo como nucleófilo (ver ejemplo 2A, párrafo [0451]); el compuesto 3A, con una cadena lateral de hidroxibutilo en el aminoácido N-terminal (ver párrafo [0453]); los compuestos 7A, 8A, 9A y 10A, dipéptidos que presentan restos *t*-butil-metilo como cadenas laterales de los aminoácidos (ver párrafos [0479], [0487], [0493], [0500]); el compuesto 33A, con un grupo nucleófilo -CHOH-COOMe (ver párrafo [0623]).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones 17-20, 23-27 no es nuevo según lo divulgado en el documento D01 (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes).

El documento D02 divulga compuestos peptidomiméticos análogos de glutatión (ver párrafo [0001]), que poseen un grupo nucleófilo -CH₂SR₄ como cadena lateral de uno de los aminoácidos que lo forman, y pueden presentar grupos CH₂, C=O, NH, NMe (equivalentes al grupo A de la fórmula general de la invención) interrumpiendo la cadena peptídica (ver párrafos [0010]-[0017], fórmula general; párrafo [0098], tabla 4). Entre los compuestos divulgados se encuentran los I, II y III, que presentan como nucleófilo el grupo -CH₂SCH₂Ph (ver párrafo [0079]).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones 17-20, 23-27 no presenta novedad según lo divulgado en el documento D02 (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes).

El documento D03 divulga diversos residuos peptídicos que se utilizan como subunidades para la síntesis de un depsipéptido de 49 miembros que constituye el aglicón de la ramoplanina A2 y la ramoplanosa (ver página 1877, resumen). Los péptidos divulgados poseen diferentes grupos nucleófilos carbonados como cadenas laterales de los aminoácidos que los forman. Así, por ejemplo, los compuestos 14 y 31 poseen restos de hidroxifenilo (ver página 1880, esquema 1; página 1881, esquema 4), y los péptidos 24-26 presentan un resto de 3-cloro-4-hidroxifenilo (ver página 1881, esquema 3).

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones 17-20, 23-27 no presenta novedad a la luz de lo divulgado en el documento D03 (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes).

Sin embargo, no se ha encontrado en el estado de la técnica divulgación ni sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia la invención recogida en las reivindicaciones 1-16, que se refieren a un procedimiento de modificación selectiva de un péptido de fórmula general (30) para obtener un péptido de fórmula general (31) que comprende la escisión radicalaria oxidativa del péptido inicial y la adición de un nucleófilo de carbono al intermedio imino formado; ni tampoco hacia las reivindicaciones 21-22, relativas a una serie de compuestos peptídicos concretos que poseen un nucleófilo carbonado introducido por el procedimiento de la invención.

Por lo tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-16, 21, 22 reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva exigidos por los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.